

11-907-A-10

Dérivés nitrés

M. Galinier

Les dérivés nitrés sont des vasodilatateurs endothélium-indépendants. Ces substances contiennent dans leur structure chimique un ou plusieurs groupements d'oxyde nitrique capables d'activer la guanylate cyclase soluble du muscle lisse vasculaire. Leur effet vasodilatateur prédomine au niveau de la circulation veineuse. En administration prolongée, ils sont soumis à un phénomène de tolérance d'origine plurifactorielle. En urgence, au cours des crises d'angor et de l'insuffisance cardiaque aiguë, les nitrés restent une des bases de la prise en charge thérapeutique. En traitement chronique, ils constituent un traitement symptomatique efficace de la maladie coronarienne où ils n'augmentent pas la survie et occupent une place spécifique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque des patients à rénine basse.

Mots-clés : Nitrés ; Oxyde nitrique ; Phénomène de tolérance ; Maladie coronarienne ; Insuffisance cardiaque

Plan

- **Introduction** 1
- **Mécanisme d'action** 1
- **Propriétés pharmacodynamiques** 1
- **Structure chimique et pharmacocinétique** 2
- **Effets dans la maladie coronarienne** 2
  - Effets sur la circulation coronarienne et l'ischémie myocardique 2
  - Effets sur la morbimortalité 2
- **Effets dans l'insuffisance cardiaque** 3
  - Effets hémodynamiques 3
  - Effets sur la capacité à l'effort 4
  - Effets sur la morbimortalité 4
- **Indications** 4
  - Dans la maladie coronarienne 4
  - Dans l'insuffisance cardiaque 5
- **Présentations** 6
- **Effets secondaires et contre-indications** 6
- **Conclusion** 7

Introduction

L'utilisation des dérivés nitrés, longtemps empirique, a été éclairée par la mise en évidence, tant au cours de la maladie coronarienne que de l'insuffisance cardiaque, d'une anomalie de la vasodilatation endothélium-dépendante, secondaire à un déficit en oxyde nitrique (NO). Or, les dérivés nitrés, nitrates et donneurs de NO, sont des vasodilatateurs endothélium-indépendants [1]. En effet, ces substances contiennent toutes dans leur structure chimique un ou plusieurs groupements NO capables d'activer directement la guanylate cyclase soluble du muscle lisse vasculaire et d'entraîner sa relaxation, qu'il y ait ou non présence d'un endothélium.

Mécanisme d'action

À la différence du Sin-1, métabolite actif de la molsidomine, qui est un donneur direct de NO, la nitroglycérine et le dinitrate d'isosorbide sont des nitrates organiques (NO_3), capables de libérer in situ du NO uniquement après réduction par un processus métabolique enzymatique nécessitant l'apport de groupements thiols (–SH). Cette étape de réduction peut constituer un facteur limitant de leur action dans la mesure où les capacités métaboliques de l'organisme à réduire ces substrats sont limitées, notamment lors d'apports massifs ou répétés de ces substances. La déplétion intracellulaire en groupements sulfhydryles, dont le stock est limité, est l'une des explications pharmacologiques du phénomène de tolérance aux nitrés survenant lors de leur administration chronique. Au niveau de la cellule musculaire lisse, ce ne serait pas le NO lui-même qui serait actif mais un complexe de type nitrocystéine lié au fer. Il stimule la guanylate cyclase soluble, ce qui a pour effet d'augmenter les concentrations intracellulaires d'acide guanosine monophosphorique cyclique (GMPc) qui est à l'origine de la vasodilatation. En effet, soit directement, soit par l'intermédiaire d'une protéine kinase GMPc-dépendante, l'augmentation du GMPc diminue la disponibilité du calcium intracellulaire, notamment au niveau du réticulum sarcoplasmique, entraînant la relaxation du muscle lisse vasculaire.

Propriétés pharmacodynamiques

L'effet vasodilatateur des dérivés nitrés prédomine au niveau de la circulation veineuse. Au niveau de la circulation artérielle, leur action est fonction du calibre des vaisseaux. Ils dilatent de manière remarquable les gros troncs vasculaires, ou artères de conductance, alors que leur effet relaxant au niveau des artères de résistance est beaucoup plus limité, se différenciant ainsi des vasodilatateurs artériels. La réduction du nombre des groupements sulfhydryles ou leur moindre disponibilité au niveau des artères de résistance pourraient expliquer la diminution de

l'effet dilatateur des dérivés nitrés sur ces microvaisseaux. En effet, l'apport exogène de cystéine à leur niveau permet de révéler leur effet dilatateur artériolaire. L'efficacité des dérivés nitrés dans le traitement des spasmes vasculaires, notamment coronaires, s'explique ainsi par leur aptitude à relaxer les artères de conductance, quel que soit l'état fonctionnel de l'endothélium sous-jacent. Même en présence de lésions artérioscléreuses, les dérivés nitrés peuvent encore relaxer les portions résiduelles de muscles lisses non touchés par ces processus dégénératifs, améliorant les conditions de perfusion du lit vasculaire d'aval.

■ Structure chimique et pharmacocinétique

Les dérivés nitrés sont des produits de synthèse résultant de l'estérification d'une molécule organique par l'acide nitrique [2]. Ces nitrates organiques sont caractérisés par l'enchaînement chimique –C–O–NO_2. Le plus ancien est la nitroglycérine (trinitrine), utilisée depuis 1846 dans le traitement de l'angine de poitrine. Son effet vasodilatateur bref ne convenant pas à une utilisation thérapeutique répétée sans artifice galénique, d'autres dérivés nitrés ont été synthétisés, en particulier le tétranitrate de pentaérythrityle, le dinitrate d'isosorbide et son métabolite actif, le 5-mononitrate d'isosorbide. Le nicorandil, qui est un agent agoniste des canaux potassiques, est également un dérivé nitré, car il possède un groupement nitrate (–O–NO_2) sur la chaîne latérale de sa molécule [3].

Les dérivés nitrés, substances très liposolubles, pénètrent facilement au travers des membranes cellulaires. Au sein des cellules musculaires lisses vasculaires, les nitrates (–NO_3) doivent être d'abord réduits en nitrites (–NO_2), puis en NO, par le jeu de réactions chimiques. La principale voie de biotransformation des nitrates en NO dans les vaisseaux met en jeu une série d'isoenzymes de la classe des glutathion-S-transférases, qui réduisent les nitrates en utilisant le glutathion comme source endogène de groupement thiols réducteurs.

La trinitrine, fortement liposoluble, permet de nombreuses voies d'administration : orale, sublinguale, transcutanée et intraveineuse. Par voie orale, son absorption est excellente, elle subit une hydrolyse gastrique et est ensuite métabolisée très rapidement lors du premier passage hépatique en métabolites inactifs, d'où une durée de vie plasmatique très brève (6 à 7 minutes) en l'absence d'artifices galéniques (préparation retard, fortes doses). L'administration sublinguale permet d'éviter l'hydrolyse gastrique et le premier passage hépatique, d'où une action rapide de l'ordre de la minute, mais de courte durée, entre 10 et 30 minutes. La voie veineuse permet l'obtention de taux plasmatiques rapidement efficaces, mais avec une durée d'action très brève nécessitant l'emploi d'une perfusion continue. Les systèmes transdermiques adhésifs sont des réservoirs de trinitrine qui peut passer dans la circulation à travers la peau pendant 24 heures, l'absence de premier passage hépatique améliorant la biodisponibilité du produit. Les taux plasmatiques actifs sont atteints au bout de 15 à 30 minutes et décroissent très rapidement (30 minutes ou moins) après le retrait du patch. Ce taux reste stable tout au long du nycthémère, contrairement aux formes orales dont la durée d'action dépasse rarement 12 heures pour les formes galéniques retards.

Le dinitrate d'isosorbide est métabolisé dans le foie lors de son premier passage en deux métabolites, le 2-mononitrate d'isosorbide, dont la durée d'action est courte, et le 5-mononitrate d'isosorbide, dont la durée d'action est plus prolongée, environ quatre heures. Des préparations galéniques retards permettent l'obtention de concentrations efficaces pendant 12 à 24 heures. Le dinitrate d'isosorbide peut également être utilisé par voie veineuse. Par voie sublinguale, son absorption est plus lente que la trinitrine, le pic plasmatique étant atteint en 5 à 15 minutes, mais sa durée d'action est plus longue, d'environ 90 minutes.

Le 5-mononitrate d'isosorbide est bien absorbé, sans effet de premier passage hépatique, d'où une excellente biodisponibilité et moins de variations interindividuelles. Sa demi-vie de quatre heures peut être allongée avec les préparations galéniques retards.

La molsidomine est une prodrogue transformée en métabolite actif, le Sin-1A (linsidomine), dans l'organisme indépendamment de toute enzyme. Le Sin-1A s'oxyde spontanément en Sin-1C, biologiquement inactif, en libérant simultanément du NO. Cette décomposition du Sin-1A en Sin-1C s'accompagne également de la formation d'anions superoxydes qui accélèrent la dégradation du NO sous forme d'anions nitrites et nitrates par une réaction autocatalytique. Son absorption digestive est rapide (10 minutes) et sa demi-vie de deux heures environ.

■ Effets dans la maladie coronarienne

Effets sur la circulation coronarienne et l'ischémie myocardique

Au cours de la maladie coronarienne, les dérivés nitrés diminuent la consommation et augmentent l'apport en oxygène au niveau du myocarde. Ils diminuent la pression et le volume ventriculaires par leur effet vasodilatateur veineux, effet d'autant plus marqué que la pression télédiastolique ventriculaire est plus élevée. La diminution de la tension pariétale qui en résulte diminue la consommation myocardique en oxygène. De plus, ils peuvent également augmenter la perfusion des couches endocardiques des zones ischémiques, grâce à la réduction de la tension pariétale ventriculaire consécutive à leurs effets hémodynamiques. Cet effet de redistribution de la circulation coronaire dans les couches sous-endocardiques est d'autant plus marqué qu'il existe une ischémie myocardique ou une insuffisance ventriculaire gauche. Un certain degré de vasodilatation de la circulation de suppléance a également été démontré angiographiquement après l'administration de dérivés nitrés en phase aiguë d'infarctus [4]. Cependant, en cas d'utilisation de trop fortes posologies, l'hypotension ou la tachycardie réflexe qu'ils engendrent peuvent entraîner une vasodilatation des territoires non ischémiques. Ce phénomène de vol coronaire, avec dérivation préférentielle vers les zones saines aux dépens des zones ischémiques, peut avoir des effets négatifs. Enfin, la vasodilatation des artères coronaires de conductance induite par les dérivés nitrés est favorable en cas de spasme coronaire, que ce soit dans l'angor de Prinzmetal ou au cours des rares spasmes associés à l'infarctus.

Les dérivés nitrés ont une action favorable sur l'ischémie myocardique symptomatique, constituant depuis près d'un siècle le traitement de la crise d'angine de poitrine, mais également silencieuse. Les études par enregistrement électrocardiographique Holter ont démontré que les dérivés nitrés ont un effet bénéfique sur la charge ischémique totale, améliorant le profil clinique des patients angineux et leur tolérance à l'exercice, mais diminuant également considérablement le nombre d'événements ischémiques silencieux. Enfin, les dérivés nitrés améliorent la tolérance à l'exercice, prolongeant la durée de l'effort et retardant le début de l'ischémie myocardique.

Effets sur la morbimortalité

Dans l'angor stable, aucune conclusion n'est possible sur les effets des dérivés nitrés sur la mortalité, les données étant trop peu nombreuses [5]. Néanmoins, le Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) révèle qu'un traitement chronique par nitrés est associé en cas de survenue d'un syndrome coronarien aigu à une moindre fréquence des formes avec sus-décalage du segment ST et à une moindre élévation des marqueurs biologiques de nécrose [6]. Il en est de même au cours des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST où aucun essai randomisé versus placebo d'envergure n'a été réalisé.

Les dérivés nitrés ont été mieux étudiés au cours des syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST [7]. L'administration très précoce sublinguale de trinitrine ou de dinitrate d'isosorbide améliore la repolarisation et pourrait diminuer la taille de l'infarctus appréciée par l'élévation des enzymes myocardiques [4]. Les dérivés nitrés administrés par voie orale ont été également évalués dans quelques essais où les résultats sont moins démonstratifs. Pour le 5-mononitrate d'isosorbide, en l'absence

d'insuffisance cardiaque, les résultats sont décevants : 40 à 80 mg quotidiens de 5-mononitrate d'isosorbide s'associent à une mortalité à cinq jours de 4,9 % contre 4 % chez les témoins [8], alors que pour les patients présentant une insuffisance cardiaque, on observe une réduction non significative de 39 % de la mortalité qui est de 12,9 % chez les témoins et de 7,8 % chez les patients traités. Quant au dinitrate d'isosorbide utilisé par voie orale toutes les 3 à 4 heures, il n'a pas démontré d'effet significatif sur la réduction de la masse infarcie. Les dérivés nitrés utilisés par voie intraveineuse ont fait l'objet de plus nombreuses études dont les résultats demeurent divergents. Les essais cliniques antérieurs à 1993 [1] ont évalué l'effet de la trinitrine intraveineuse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, le traitement ayant débuté moins de 24 heures après le début des symptômes, les doses initiales faibles (0,3–0,9 mg/h) et la durée d'administration variant de 24 à 48 heures. Deux études retrouvent une diminution significative de la mortalité. Il s'agit des essais où la mortalité était la plus forte, 41 % à 18 mois dans l'une, 23 % à trois mois dans l'autre dans les groupes placebo [9]. En combinant ces résultats, une méta-analyse a alors démontré une baisse significative de la mortalité hospitalière d'environ 30 % [10]. Le traitement par dérivés nitrés semble pouvoir limiter la taille de l'infarctus du myocarde, appréciée sur la cinétique enzymatique, réduire l'incidence des arythmies ventriculaires survenant pendant les 24 premières heures et diminuer la mortalité. Cependant, ces travaux sont de petite taille, incluant 28 à 310 sujets, et la réalisation d'essais cliniques avec de grands effectifs demeurait nécessaire pour juger de leur réelle efficacité.

L'étude du Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI-III), qui a inclus 19 394 patients présentant une suspicion d'infarctus du myocarde admis dans les 24 premières heures après le début de la douleur, a comparé les effets de l'administration de trinitrine par voie intraveineuse pendant 24 heures, avec un relais par un patch transdermique de 10 mg de glycéryl trinitrate appliqué chaque matin du lever au coucher pendant six semaines, au placebo [11, 12]. La fonction ventriculaire gauche était estimée par échographie et la mortalité était évaluée à la sixième semaine et au sixième mois. La trinitrine n'a pas eu d'effet sur la mortalité à six semaines (6,5 % dans le groupe traité, 6,9 % dans le groupe contrôle). De plus, elle n'a diminué ni l'incidence de l'insuffisance cardiaque (3,8 % dans les deux groupes), ni la fréquence des récidives ischémiques. La fonction ventriculaire gauche n'était pas améliorée par les nitrés. À six mois, il n'y a également pas de différence en termes de mortalité ou de dysfonction ventriculaire gauche grave entre les patients traités par dérivés nitrés ou par placebo (18,4 versus 19,9 %) [12]. Il faut cependant noter que, dans cet essai, le groupe de patients recevant l'association nitrés plus lisinopril avait une mortalité à six semaines plus faible que celle du groupe de patients recevant du lisinopril seul (6,0 et 6,6 %, respectivement). Il en est de même à six mois pour le critère de jugement mixte associant mortalité et insuffisance cardiaque (17,8 % dans le groupe traitement combiné, 18,1 % sous lisinopril seul, 19,5 % sous placebo).

L'International Study of Infarct Survival (étude ISIS-IV), qui a inclus 58 050 patients présentant une suspicion d'infarctus du myocarde évoluant depuis moins de 24 heures, a comparé les effets de l'administration par voie orale de mononitrate, à la dose de 30 mg au moment de la prise en charge et après 10 à 12 heures, puis de 60 mg tous les matins pendant 28 jours, au placebo [13]. Il n'y a pas eu de réduction significative de mortalité entre le groupe traité par mononitrate et le groupe placebo à cinq semaines (7,3 versus 7,5 %). Cette absence de diminution de mortalité est également retrouvée à un an (12,2 versus 12,3 %). Le traitement n'apportait pas de bénéfice quels que soient les sous-groupes étudiés : insuffisance cardiaque, douleur thoracique persistante à l'admission. Le nombre de récidives d'infarctus et de récidives angineuses était identique dans les deux groupes, alors que le mononitrate entraînait plus d'hypotension.

La European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (étude ESPRIM), qui a inclus 4017 patients présentant un infarctus du myocarde depuis moins de 24 heures sans signe d'insuffisance cardiaque sévère, a comparé les effets de l'administration par voie intraveineuse pendant 48 heures de linsidomine, métabolite actif de la molsidomine, à la posologie de 1 mg/h, puis d'un traitement per os par molsidomine à la posologie de 16 mg/j pendant 12 jours, au placebo [14]. La molsidomine n'a pas diminué la mortalité après un suivi de 35 jours (8,4 versus 8,8 % sous placebo) et de 13 mois (14,7 versus 14,2 % sous placebo). Les autres critères de jugement (récidive d'infarctus, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, etc.) ont également été comparables dans les deux groupes. En revanche, les hypotensions orthostatiques tendaient à être plus fréquentes sous molsidomine (10,1 versus 8,5 % sous placebo ; $p = 0{,}08$).

L'absence de démonstration d'un effet favorable des dérivés nitrés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde retrouvée dans ces trois grands essais thérapeutiques mérite cependant d'être discutée. En effet, dans ces travaux, un dérivé nitré pouvait être donné en ouvert en plus des médicaments de l'essai. Ainsi, le pourcentage de patients ayant reçu un dérivé nitré dans le groupe placebo est de 57 % dans l'étude GISSI-III, 54 % dans l'étude ISIS-IV et 40 % dans l'étude ESPRIM. Il est donc possible que l'absence d'effet bénéfique du dérivé nitré testé dans ces essais, notamment sur l'insuffisance cardiaque et les récidives ischémiques, soit secondaire à l'utilisation sélective d'un dérivé nitré dans les groupes placebo chez les patients qui présentaient une insuffisance ventriculaire gauche ou une récidive ischémique, atténuant ainsi la différence entre les deux groupes. Ainsi, si l'on peut conclure que l'administration systématique de dérivé nitré à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ne réduit pas la mortalité et ne diminue pas le nombre de récidives ischémiques, tout en exposant à un risque faible d'hypotension, il reste difficile d'affirmer que les dérivés nitrés ne sont pas utiles chez les patients qui relèvent classiquement de leur indication : douleurs thoraciques à la prise en charge ou persistantes, manifestations d'insuffisance cardiaque, du fait de la possibilité d'administration dans le groupe placebo de dérivés nitrés chez ces patients.

Les résultats contradictoires entre les études antérieures et postérieures à 1993 laissent penser que le bénéfice apporté par les nitrés s'est atténué à mesure que des thérapeutiques plus puissantes ont été proposées aux patients. En effet, dans les travaux antérieurs à 1993, la diminution significative de la mortalité sous dérivés nitrés n'avait été retrouvée que dans deux études où la mortalité était particulièrement élevée sous placebo, alors que la mortalité est particulièrement faible dans les trois grands essais publiés après 1993 où les patients ont pu bénéficier d'un traitement optimal de l'infarctus.

■ Effets dans l'insuffisance cardiaque

Effets hémodynamiques

Chez des patients insuffisants cardiaques dont les pressions de remplissage sont élevées, en administration aiguë, les dérivés nitrés provoquent une baisse de la pression télédiastolique du ventricule gauche, de la pression capillaire pulmonaire moyenne, des pressions pulmonaires et de la pression auriculaire droite, sans modification importante du volume systolique, de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque. Cet effet hémodynamique sur les pressions de remplissage est plus important et plus rapide que celui des diurétiques. À fortes doses, un effet vasodilatateur artériel peut apparaître, entraînant une réduction des résistances artérielles systémiques qui, associée à l'augmentation de la compliance des grosses artères, est à l'origine d'une diminution de la postcharge. En administration chronique, leurs effets sont plus controversés, bien que plusieurs travaux retrouvent la persistance d'un effet hémodynamique favorable sur les pressions pulmonaires au repos et à l'effort ; l'effet vasodilatateur artériel périphérique tend à s'estomper du fait du phénomène d'échappement thérapeutique plurifactoriel qui limite l'efficacité de cette classe thérapeutique à long terme. Chez l'insuffisant cardiaque, à côté de l'épuisement des radicaux sulfhydryles, l'activation des systèmes neurohormonaux vasoconstricteurs, induite par l'utilisation des dérivés nitrés, en limite l'efficacité [15]. Expérimentalement, il a en effet été montré que le mécanisme de tolérance des dérivés nitrés en prescription continue avait pour point de départ une réduction du débit sanguin rénal,

responsable d'une activation secondaire des systèmes sympathique et rénine-angiotensine qui s'opposeraient progressivement à l'effet de réduction de la précharge induite par les dérivés nitrés. Cet échappement hémodynamique est majoré par un phénomène d'hémodilution, secondaire à l'action des dérivés nitrés sur les sphincters précapillaires, influant les échanges entre les compartiments intra- et extravasculaires, avec influx net positif de liquide pénétrant dans le secteur vasculaire [16]. Ces hypothèses sont soutenues par le fait qu'une élévation de l'activité rénine plasmatique, une réduction de l'hématocrite et une augmentation du poids corporel ont été observées lors de l'administration en monothérapie des dérivés nitrés dans l'insuffisance cardiaque. La coprescription d'un vasodilatateur artériel, en augmentant le débit sanguin rénal par le biais de l'accroissement du débit cardiaque, pourrait en théorie réduire cette activation secondaire des systèmes sympathique et rénine-angiotensine, permettant ainsi de pérenniser les effets vasodilatateurs veineux des dérivés nitrés lors de leur administration chronique dans l'insuffisance cardiaque. Les travaux cliniques n'ont cependant pas confirmé cette hypothèse : en effet, la coprescription d'inhibiteur de l'enzyme de conversion [17], y compris de captopril qui assure de plus un apport en radical–SH [18], ou de diurétique [19] s'est révélée inefficace pour s'opposer au phénomène d'échappement aux dérivés nitrés.

Effets sur la capacité à l'effort

Les travaux étudiant les effets sur la capacité à l'effort de la prise de dérivés nitrés utilisés comme seuls vasodilatateurs au cours de l'insuffisance cardiaque sont peu nombreux et portent sur de faibles effectifs de patients. Plusieurs publications rapportent néanmoins une augmentation de la durée de l'exercice après trois mois de traitement par 160 mg de dinitrate d'isosorbide [20]. L'association dérivés nitrés–hydralazine a en revanche été mieux étudiée. L'étude Veterans Affairs Vasodilator-Heart Failure Trials (V-HeFT 1) [21], qui a comparé les effets de l'adjonction au traitement classique digitalodiurétique de l'association dinitrate d'isosorbide-hydralazine au placebo ou à la prasozine, a retrouvé une amélioration de la tolérance à l'effort, uniquement à 12 mois, sous dérivés nitrés–vasodilatateurs artériels, non retrouvée au cours des autres périodes (2, 6, 18 et 24 mois). Surtout, l'étude V-HeFT II [22], qui a comparé les effets de l'adjonction au traitement classique digitalodiurétique, soit de l'association dinitrate d'isosorbide–hydralazine, soit de l'énalapril, a retrouvé une augmentation significative de la consommation maximale d'oxygène après 13 semaines et six mois de traitement uniquement dans le groupe sous dérivés nitrés–vasodilatateurs artériels et non dans le groupe énalapril. Parallèlement, la fraction d'éjection du ventricule gauche à la 13e semaine a augmenté significativement plus sous l'association dinitrate d'isosorbide–hydralazine que sous énalapril.

Effets sur la morbimortalité

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë, le dinitrate d'isosorbide en bolus intraveineux de 3 mg, répété toutes les cinq minutes jusqu'à l'amélioration de la saturation du sang en oxygène ou chute tensionnelle, associé à une faible dose de furosémide (40 mg par voie intraveineuse directe), s'est révélé plus efficace au cours du traitement des œdèmes aigus du poumon sévères à pression artérielle systolique (PAS) conservée (> 110 mmHg) que de fortes doses de diurétiques (80 mg de furosémide par voie intraveineuse directe toutes les 15 minutes) associées à une faible dose de dinitrate d'isosorbide (1 mg/h), diminuant significativement le recours à la ventilation assistée et la survenue d'un infarctus du myocarde [23].

Dans l'insuffisance cardiaque chronique

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, aucun essai thérapeutique ayant pour objectif d'apprécier les effets sur la mortalité des dérivés nitrés utilisés comme seul agent vasodilatateur n'a été réalisé. En revanche, trois essais ont étudié les effets de l'association dérivés nitrés–vasodilatateurs artériels purs sur la mortalité dans l'insuffisance cardiaque : les études V-HeFT I et II [9, 10] et African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) [24, 25]. Dans ces essais, l'association testée comportait une forte dose de dinitrate d'isosorbide (160 mg administrée à doses progressivement croissantes) et une forte dose de dihydralazine (300 mg). Dans l'étude V-HeFT I, l'association dérivés nitrés–hydralazine a amélioré significativement la survie, avec une réduction de la mortalité de 38 % à un an et de 25 % à deux ans par rapport au groupe traité par digitalodiurétiques seuls ou associés à la prasozine. Alors que le taux de mortalité à deux ans était de 34 % dans le groupe placebo de l'étude V-HeFT I, le taux de mortalité à deux ans sous l'association isosorbide dinitrate–hydralazine était respectivement de 26 et 25 % dans les études V-HeFT I et II. Cependant, dans l'étude V-HeFT II, le taux de mortalité à deux ans a été significativement inférieur sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (18 %). Dans cet essai qui a porté sur 804 patients en insuffisance cardiaque légère à modérée, de classe II à III de la New York Heart Association (NYHA), ayant comparé l'association nitrés–hydralazine à l'énalapril, associés au traitement digitalodiurétique, en l'absence de bêtabloquant, l'analyse du mécanisme de décès montre une incidence des morts subites moindre sous énalapril (37 %) que sous l'association dinitrate d'isosorbide–hydralazine (46 %). La réduction préférentielle sous énalapril de la mortalité cardiaque non liée à une aggravation de l'insuffisance ventriculaire, alors même que l'association dinitrate d'isosorbide–hydralazine entraîne une amélioration plus marquée de la fraction d'éjection et de la consommation maximale en oxygène, soulève l'hypothèse d'effets bénéfiques supplémentaires induits par la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion pouvant être liés à un mécanisme autre que la seule vasodilatation. L'association dérivés nitrés–vasodilatateurs artériels et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion pouvant avoir un effet bénéfique indépendant, une stratégie thérapeutique possible consisterait à utiliser ces substances simultanément. Cette hypothèse a été testée au cours de l'essai A-HeFT chez des patients connus pour être à rénine basse [24, 25]. Il s'agissait de 1050 Afro-Américains en classe III ou IV de la NYHA traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (70 %) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (17 %) et bêtabloquants (74 %) en plus du traitement par diurétiques (90 %), spironolactone (39 %) et digitaliques (60 %). Les doses initiales étaient de 20 mg de dinitrate d'isosorbide et de 37,5 mg d'hydralazine trois fois par jour, et la dose cible de 40 mg/75 mg trois fois par jour. Après un suivi moyen de 10 mois, cet essai a été arrêté prématurément en raison d'une réduction de 43 % de la mortalité sous l'association nitrés–hydralazine, associée à une diminution de 33 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et à une amélioration de la qualité de vie.

■ Indications

Dans la maladie coronarienne

Au cours des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

Au cours des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST, angor instable ou infarctus sans onde Q, les dérivés nitrés sont recommandés pour diminuer les symptômes angineux et particulièrement intéressants en cas de récurrence angineuse et/ou de signes d'insuffisance cardiaque (recommandation de classe I et de niveau C) [6]. Chez les patients hospitalisés, la voie intraveineuse est plus efficace que la voie sublinguale pour diminuer les symptômes et faire régresser le sous-décalage du segment ST [26]. Ils sont débutés à posologie modérée, de l'ordre de 1 mg/h pour la trinitrine, 1,5 à 2 mg/h pour le dinitrate d'isosorbide. L'utilisation de ces posologies initialement modérées évite le risque d'hypotension excessive et de tachycardie réflexe, particulièrement délétères dans ce contexte. Si la réponse thérapeutique à ces posologies initiales est insuffisante, celles-ci peuvent être augmentées progressivement par paliers. L'utilisation de la posologie minimale efficace a de surcroît l'avantage de limiter et de retarder l'apparition d'un éventuel

phénomène d'échappement. En pratique, tout du moins avec le dinitrate d'isosorbide, lorsque la posologie ne dépasse pas 3 mg/h, l'efficacité se maintient quasi intacte pendant les 72 premières heures de perfusion, ce qui correspond en pratique dans la majorité des cas au délai nécessaire pour contrôler la période d'instabilité. Si nécessaire, la voie intraveineuse est relayée par un dérivé nitré per os ou percutané, selon un mode de prescription ménageant une fenêtre de 8 à 10 heures afin d'éviter les phénomènes d'échappement (forme retard par voie orale en monoprise ou patch dermique appliqué 12/24 h).

Au cours des syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST

Au cours des syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST, les dérivés nitrés, par leurs effets favorables sur la circulation collatérale et la consommation myocardique en oxygène, tendent à sauvegarder la viabilité du tissu ischémié périnécrotique et à réduire la progression de la nécrose dans la zone bordante [9, 27]. De plus, leur effet vasodilatateur sur les gros troncs coronaires pourrait lever les rares spasmes ou réduire la vasoconstriction distale, associés à l'oblitération d'une artère par un thrombus. Leur utilisation a été profondément modifiée ces dernières années par les résultats des trois grands essais thérapeutiques : GISSI-III, ISIS-IV et ESPRIM [11, 13, 14]. D'une utilisation quasi systématique, leur indication est devenue sélective, réservée aux patients présentant un infarctus étendu compliqué d'insuffisance cardiaque ou posant le problème d'une récurrence angineuse [28]. En effet, de l'ensemble de ces travaux, on peut conclure qu'il n'est pas recommandé de prescrire des dérivés nitrés de manière systématique à tous les patients qui présentent un infarctus du myocarde. Il est cependant possible qu'ils aient un intérêt chez les patients ayant un mauvais pronostic, particulièrement ceux qui ne peuvent bénéficier d'une reperfusion. Leur administration doit être réalisée par voie intraveineuse, à la seringue électrique qui permet un ajustement optimal des posologies, et débuter précocement, au mieux dans les six premières heures, pour avoir un intérêt clinique, puisque seule la mortalité précoce dans les 48 premières heures est améliorée et que ce bénéfice s'atténue rapidement. Ainsi, si la douleur cède au-delà de la sixième heure, l'utilisation des dérivés nitrés n'est pas indispensable. Leur utilisation doit être limitée aux patients présentant une insuffisance cardiaque gauche patente ou latente, ainsi qu'aux patients présentant une récurrence angineuse, dont la PAS demeure supérieure ou égale à 110 mmHg. Les posologies initiales doivent être faibles afin de ne pas générer une baisse trop marquée de la PAS mettant en jeu le baroréflexe qui pourrait stimuler le système nerveux sympathique. La posologie initiale dépend de l'indication ; elle est faible chez les patients présentant une ischémie récurrente, de l'ordre de 0,5 à 1 mg/h pour la trinitrine et de 1 à 2 mg/h pour le dinitrate d'isosorbide, plus élevée en cas de signes patents de surcharge de la petite circulation, 1,5 à 2 mg/h pour la trinitrine ou 2 mg/h ou plus pour le dinitrate d'isosorbide. Les posologies sont ensuite adaptées en fonction de la tolérance tensionnelle et de l'effet thérapeutique recherché. La PAS systémique ne doit pas chuter au-dessous de 100 mmHg et, si la pression capillaire est surveillée, elle ne doit pas baisser au-dessous de 15 mmHg. Si une tachycardie s'installe, les doses doivent être réduites ou le traitement arrêté. Après chaque changement de palier de perfusion, une période de 20 à 30 minutes est suffisante pour obtenir un nouvel équilibre pharmacocinétique et réévaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. Le traitement est poursuivi 24 à 36 heures puis le relais pris par voie orale ou percutanée si nécessaire.

Les dérivés nitrés sont contre-indiqués en cas d'extension ventriculaire droite d'un infarctus inférieur, qu'elle soit patente ou suspectée devant les anomalies électrocardiographiques et échocardiographiques. En effet, dans cette situation, le maintien d'une hémodynamique efficace nécessite que la précharge du ventricule droit soit réglée à un niveau élevé, ce qui peut nécessiter non seulement l'abstention des dérivés nitrés mais également une expansion volémique contrôlée. De même, en cas d'infarctus de taille limitée, notamment de topographie inférieure ou basale, les dérivés nitrés doivent être évités du fait du risque d'hypotension et de l'extension possible de la nécrose au ventricule droit. Enfin, les dérivés nitrés ne sont pas indiqués à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients n'ayant pas de pressions de remplissage élevées en l'absence de récurrence ischémique. Cela est particulièrement vrai chez les patients présentant une nécrose inférieure en hypovolémie ou en période vagale. En effet, chez ces derniers, ils peuvent induire une hypotension, mais surtout une tachycardie réflexe d'origine sympathique qui, si elle n'est pas contrebalancée par un traitement bêtabloquant efficace, est susceptible d'augmenter les besoins en oxygène du myocarde et de raccourcir le temps de perfusion diastolique du myocarde.

> **“ *Point fort***
>
> Au cours des syndromes coronariens aigus, l'utilisation des dérivés nitrés doit être réservée aux patients présentant une insuffisance cardiaque ou une récurrence angineuse dont la PAS est supérieure ou égale à 110 mmHg. Ils sont administrés par voie intraveineuse à la seringue électrique en débutant par une posologie faible (1 mg/h). Ils sont contre-indiqués en cas d'infarctus du ventricule droit et à éviter lors des nécroses inférieures.

En postinfarctus du myocarde

En postinfarctus du myocarde, l'efficacité à long terme des dérivés nitrés d'action prolongée n'a pas été évaluée dans des essais contrôlés mais les résultats de l'étude ISIS-IV n'incitent pas à l'utilisation systématique des dérivés nitrés. Leur prescription doit être réfléchie, adaptée au statut coronarien et à l'existence ou non d'une ischémie myocardique résiduelle. En l'absence d'ischémie résiduelle, clinique ou silencieuse, l'utilisation des dérivés nitrés en traitement de fond du postinfarctus du myocarde n'apparaît pas justifiée. En cas d'ischémie résiduelle, il est raisonnable d'éviter de les prescrire en monothérapie et de les associer à des médicaments anti-ischémiques dont l'effet bénéfique a été démontré, tels les bêtabloquants. En revanche, un dérivé nitré d'action sublinguale doit figurer sur l'ordonnance de sortie pour le traitement ponctuel d'une éventuelle récidive angineuse.

L'existence d'un effet délétère de l'utilisation au long cours des dérivés nitrés en postinfarctus a même été suggérée. En effet, l'analyse rétrospective des résultats de deux larges études prospectives, réalisées chez des patients ayant présenté un événement coronarien aigu, a révélé que l'utilisation des dérivés nitrés au long cours était associée à une augmentation significative du risque de mortalité [29]. Bien que ce type d'analyse demeure critiquable, elle souligne la nécessité de la réalisation d'études prospectives à large échelle, appréciant la place des dérivés nitrés utilisés au long cours, tant dans le postinfarctus que dans le traitement de l'angor stable.

Par voie intracoronarienne, le dinitrate d'isosorbide peut être utilisé pour lever un spasme artériel coronarien ou une vasoconstriction spontanée ou induite par un test pharmacologique ou une manipulation instrumentale, ainsi que pour rechercher une vasodilatation coronarienne maximale en cours de coronarographie, en préparation notamment à une angioplastie coronarienne. Son effet vasodilatateur est également utilisé lors de l'abord radial des coronarographies.

Dans l'insuffisance cardiaque

Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë

Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire, l'administration de dérivés nitrés représente, avec les diurétiques, la base du traitement [23, 30], à condition que la PAS soit supérieure ou égale à 110 mmHg. Initialement administrés par voie sublinguale, le relais est pris si nécessaire par la voie intraveineuse, soit en bolus (3 mg de dinitrate d'isosorbide toutes les

cinq minutes jusqu'à ce que la saturation en oxygène soit ≥ 95 % ou que la pression artérielle moyenne diminue de 30 %, ou encore que la PAS devienne inférieure à 100 mmHg), soit en perfusion continue à la seringue électrique, en débutant à la posologie de 1 mg/h pour la trinitrine ou de 2 mg/h pour le dinitrate d'isosorbide, puis en augmentant progressivement les doses en fonction de l'amélioration fonctionnelle, de l'évolution de la saturation du sang en oxygène et de l'état hémodynamique. Les insuffisances cardiaques aiguës secondaires à une hypertension artérielle, une ischémie myocardique ou à une insuffisance mitrale constituent les meilleures indications des dérivés nitrés [31], ainsi que les poussées d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée où la volémie est peu augmentée.

> *Point fort*
>
> Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire, chez les patients dont la PAS est supérieure à 110 mmHg, des bolus intraveineux de 3 mg de dinitrate d'isosorbide répétés toutes les cinq minutes jusqu'à l'amélioration de la saturation du sang en oxygène (≥ 95 %) ou la diminution de la pression artérielle moyenne de 30 %, ou encore de la PAS au-dessous de 100 mmHg diminuent le recours à la ventilation assistée.

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique par anomalie de la fonction systolique, quand les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent être utilisés, les dérivés nitrés ne font pas partie du traitement de première intention [32, 33]. Leur utilisation se justifie chez les patients demeurant symptomatiques, présentant des signes de congestion pulmonaire, sous la quadrithérapie inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes et diurétiques, en association à l'hydralazine (recommandation de classe IIb et de niveau B) [34]. Quand la dyspnée représente la manifestation essentielle de l'insuffisance cardiaque, les dérivés nitrés peuvent être prescrits en ménageant une fenêtre thérapeutique d'une dizaine d'heures afin de diminuer le phénomène d'échappement. Suivant que la dyspnée prédomine à l'effort ou au repos, les dérivés nitrés sont préférentiellement prescrits le matin ou le soir. En revanche, si les symptômes de bas débit prédominent, les dérivés nitrés n'ont pas leur place, pouvant aggraver l'hypotension sans majorer le débit cardiaque. En cas d'insuffisance cardiaque congestive avec œdèmes des membres inférieurs, l'efficacité des dérivés nitrés diminue, la vasodilatation veineuse qu'ils induisent étant moindre du fait de la contre-pression exercée par l'œdème interstitiel. La posologie des dérivés nitrés à utiliser reste débattue. Si l'on se réfère aux trois grands essais cliniques, il faudrait avoir recours à de fortes doses : 160 mg de dinitrate d'isosorbide en quatre prises, administré à posologie progressivement croissante. Cependant, l'échappement aux dérivés nitrés étant favorisé par les posologies élevées et les administrations continues, il semble préférable d'utiliser des doses moindres en aménageant des fenêtres thérapeutiques. De plus, en pratique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les bêtabloquants, s'ils sont tolérés, devant être systématiquement prescrits, il est très difficile d'obtenir de telles posologies de dérivés nitrés. En effet, on ne peut admettre qu'un traitement symptomatique empêche, du fait de l'hypotension qu'il peut induire, l'administration des fortes doses d'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou le recours aux bêtabloquants qui ont fait la preuve de leur efficacité sur la mortalité au cours de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, la posologie des dérivés nitrés doit être choisie en fonction de la tolérance tensionnelle et de l'effet sur les symptômes de congestion pulmonaire. En cas de contre-indication ou d'impossibilité d'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, notamment en cas d'insuffisance rénale sévère, l'association de dinitrate d'isosorbide à fortes posologies et d'hydralazine devrait être prescrite (recommandations de classe IIb et de niveau B) [31, 34].

Au cours de l'insuffisance cardiaque diastolique, les dérivés nitrés constituent un traitement symptomatique efficace. En effet, en diminuant les pressions du remplissage du ventricule gauche, ils diminuent les symptômes liés à la stase pulmonaire. Leur administration doit cependant être progressive et prudente, car une baisse trop importante des pressions de remplissage peut s'accompagner chez ces patients d'une baisse préjudiciable du débit cardiaque.

> *Point fort*
>
> Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, les dérivés nitrés en association à l'hydralazine peuvent être utilisés en deuxième intention chez les patients demeurant symptomatiques sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes et diurétiques (recommandations de classe IIb et de niveau B). En cas de contre-indication ou d'impossibilité d'utilisation des bloqueurs du système rénine–angiotensine, notamment en cas d'insuffisance rénale sévère, l'association de dinitrate d'isosorbide à forte posologie et d'hydralazine est indiquée (recommandations de classe IIb et de niveau B).

■ Présentations

Les dérivés nitrés sont utilisés sous diverses formes pharmaceutiques qui ont permis de résoudre nombre de problèmes liés à leur pharmacocinétique et ont apporté une grande souplesse dans leur utilisation thérapeutique.

En traitement aigu, par voie sublinguale, il semble que les spécialités à base de trinitrine permettent une action plus rapide (2 minutes environ) que celles à base de dinitrate d'isosorbide, mais ces dernières ont une durée d'action préventive plus longue. L'utilisation sous la forme de solution spray paraît la plus adaptée à l'urgence. Par voie intraveineuse, on peut avoir recours soit à la trinitrine (ampoule à 3 mg) à un débit de 0,5 à 4 mg/h, soit au dinitrate d'isosorbide (ampoule à 10 mg) à un débit de 2 à 15 mg/h, à condition que la PAS soit supérieure ou égale à 110 mmHg.

En traitement chronique, que ce soit par voie orale ou percutanée, afin d'éviter l'apparition d'un phénomène de tolérance, il faut utiliser la posologie minimale efficace et ménager une fenêtre thérapeutique d'au moins huit heures, soit en retirant le patch, le plus souvent la nuit, soit en privilégiant une prise asymétrique des dérivés nitrés oraux à sept heures d'intervalle (6–8 heures, 13–15 heures), ou en utilisant les formes galéniques qui assurent une libération prolongée en une seule prise. La molsidomine peut être utilisée comme une alternative aux dérivés nitrés ou comme un adjuvant dans l'intervalle libre sans nitrés. Il n'y a pas, en revanche, d'intérêt à prescrire un dérivé nitré et la molsidomine en même temps. L'association des dérivés nitrés au nicorandil est également déconseillée (Tableau 1).

■ Effets secondaires et contre-indications

Les effets secondaires des dérivés nitrés sont dominés par les céphalées, les bouffées vasomotrices et le risque d'hypotension. Ces effets, dus à l'action vasodilatatrice, sont fréquents à

Tableau 1.
Présentation des principaux dérivés nitrés.

Voie d'administration	Nom de spécialité	Forme galénique	Teneur en dérivé nitré par prise (mg)	Posologie par jour
Trinitrine				
Sublinguale	Trinitrine simple Laleuf® Natispray®	Pilule Solution spray	0,15 0,15 et 0,30	
Percutanée	Cordipatch®, Diafusor®, Discotrine®, Nitriderm TTS®, Trinipatch®	Patch	5, 10 et 15	1
Injectable	Nitronal® injectable	Ampoule	1 mg/ml	0,5 à 4 mg/h
Dinitrate d'isosorbide				
Sublinguale	Isocard®	Solution spray	1,25	
Orale	Langoran®, Risordan®	Comprimé	20 et 20 LP 40 LP 80 LP	2-3 1-2 1
Injectable	Risordan® injectable	Ampoule	10	1-15 mg/h
Mononitrate d'isosorbide				
Orale	Monicor® LP	Gélule	20 LP 40 LP 60 LP	2-3 1-2 1
Molsidomine				
Orale	Corvasal®	Comprimé	2 et 4	3

LP : libération prolongée.

fortes posologies. Cependant, ces effets secondaires, fréquents à l'initiation du traitement, peuvent s'atténuer avec la poursuite du traitement. L'hypotension artérielle qu'ils peuvent générer demeure le problème essentiel car pouvant aboutir à la prescription de posologies trop faibles d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de bêtabloquants, et être à l'origine de chutes chez les personnes âgées par hypotension orthostatique.

À côté des contre-indications classiques des dérivés nitrés, représentées par les myocardiopathies hypertrophiques obstructives et les rétrécissements aortiques serrés, se pose le problème de la prescription du sildénafil ou apparenté. Chez les patients traités par sildénafil, l'utilisation au long cours de dérivés nitrés est formellement contre-indiquée du fait du risque d'hypotension. En cas de survenue d'une crise d'angor après la prise de sildénafil, l'utilisation de dérivés nitrés est également contre-indiquée dans les 24 heures suivant la prise de sildénafil. En effet, les dérivés nitrés ou les donneurs de NO qui activent la synthèse de GMPc et le sildénafil qui est un inhibiteur spécifique de la phosphodiestérase de type 5, enzyme qui dégrade le GMPc, augmentent la concentration en GMPc. Leur association pourrait entraîner une vasorelaxation artérielle trop importante, à l'origine d'une hypotension qui, chez un patient coronarien, pourrait aggraver l'état d'ischémie myocardique.

Conclusion

Avec l'enrichissement de la pharmacopée, la prescription de dérivés nitrés doit devenir un geste réfléchi et non systématique. En urgence, lors des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST ou en cas d'œdème aigu du poumon, ils restent une des bases de la prise en charge thérapeutique. En traitement chronique, l'action préférentielle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des bêtabloquants sur la survie a diminué la place des dérivés nitrés. Ces derniers constituent un traitement symptomatique, efficace tant dans la prévention des crises angineuses que de la dyspnée. L'amélioration fonctionnelle qu'ils induisent justifie encore leur prescription.

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, en association avec l'hydralazine, ils améliorent la tolérance à l'effort, la fraction d'éjection du ventricule gauche et la survie, en particulier chez les Afro-Américains, constituant un traitement de deuxième intention.

« Points essentiels

- Les dérivés nitrés sont des vasodilatateurs endothélium-indépendants.
- Leur effet vasodilatateur prédomine au niveau de la circulation veineuse.
- La liposolubilité des dérivés nitrés autorisent de nombreuses voies d'administration orale, sublinguale, transcutanée, intraveineuse.
- Au cours de la maladie coronarienne, les dérivés nitrés diminuent la consommation et augmentent l'apport en oxygène du myocarde.
- Ils constituent le traitement de la crise d'angine de poitrine et améliorent la tolérance à l'exercice.
- L'administration systématique de dérivés nitrés au cours des syndromes coronariens aigus ne réduisant pas la mortalité, ils doivent être réservés aux patients présentant une insuffisance cardiaque ou une récurrence angineuse dont la PAS est supérieure ou égale à 110 mmHg, en privilégiant la voie intraveineuse.
- Au cours de l'insuffisance cardiaque, les dérivés nitrés diminuent les pressions télédiastoliques ventriculaire gauche, capillaires et pulmonaires sans modification significative du débit cardiaque, mais sont soumis à un phénomène d'échappement thérapeutique en administration isolée au long cours.
- Face à un œdème aigu du poumon, par voie intraveineuse, ils constituent le traitement de base chez les patients dont la PAS est supérieure ou égale à 110 mmHg.

Références

[1] Galinier. M, Pathak A, Fauvel JM. Dérivés nitrés. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-907-A-10, 2001 : 8p.

[2] Tamargo Menendez J, Delpon E. Pharmacologie des dérivés nitrés. *Ann Cardiol Angiol* 1997;**46**:380–90.

[3] Berdeaux A, Richard V. Les médicaments donneurs de NO en pathologie cardiovasculaire. *Real Cardiol* 1999;(150):23–8.

[4] Marco J. Infarctus du myocarde aigu. In: Grandjbakhch I, Ollivier JP, Pavie A, editors. *Maladie coronaire. Approches stratégiques et thérapeutiques*. Paris: Arnette-Blackwell; 1995. p. 265–307.
[5] Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;**281**:1927–36.
[6] ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2999–3054.
[7] Bounhoure JP, Galinier M. Traitement médical à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. In: Infarctus du myocarde à la phase aiguë. Paris: Doin; 1993. p. 141–56.
[8] Fitzgerald LD, Bennett ED. The effects of oral isosorbide 5 mononitrate on mortality following acute myocardial infarction. A multicenter study. *Eur Heart J* 1990;**11**:120–6.
[9] Jugdutt BI, Warnica JJ. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988;**78**:906–19.
[10] Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988;**1**:1088–92.
[11] Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-weeks mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;**343**:1115–22.
[12] Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together with-drawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 Trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:337–44.
[13] ISIS-4 (fourth international study of infarct survival) collaborative group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected myocardial infarction. *Lancet* 1995;**345**:669–85.
[14] European study of prevention of infarct with molsidomine (ESPRIM) group. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 1994;**344**:91–7.
[15] Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;**338**:520–31.
[16] Münzel T, Bassenge E. Nitrate tolerance and ACE inhibition. *Circulation* 1996;**93**:2052–8.
[17] Dakak N, Makhoul N, Flugelman MY, Merdler A, Shehadeh H, Schneeweiss A, et al. Failure of captopril to prevent nitrate tolerance in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;**60**:608–13.
[18] Katz RJ, Levy WS, Buff L, Wasserman AG. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991;**83**:1271–7.
[19] Parker JD, Parker AB, Farrell B, Parker JO. Effets of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercice capacity in patients with chronic stable angina. *Circulation* 1996;**93**:691–6.
[20] Leier CV, Huss PM, Margorien RD, Unverterth DV. Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 1983;**67**:817–22.
[21] Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Faranciosa JA, Harston WE, Tristani TE. Effects of vasodilatator therapy on mortality in chronic congestive heart failue. Results of a veterans administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986;**314**:1547–52.
[22] Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:303–10.
[23] Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simotvitz A, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;**351**: 389–93.
[24] Carson P, Ziesche S, Johnson G, for the Vasodilatator-Heart Failure Trial Study group. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilatator-heart failure trials. *J Card Fail* 1999;**5**:178–87.
[25] Taylor AL, Ziesche S, Yancy C. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2049–57.
[26] Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzkor E, et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;**16**:219–24.
[27] Jugdutt BI, Khan MI, Jugdutt SJ, Blinston GE. Combined captopril and isosorbide dinitrate during healing after myocardial infarction. Effect on ventricular remodeling, function, mass and collagen. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:1089–96.
[28] The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;**29**:2909–45.
[29] Nakamura Y, Moss AJ, Brouwn MW, Kinoshita M, Kawai C, for Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: a study using the databases from two large-scale postinfarction studies. *Am Heart J* 1999;**138**:577–85.
[30] Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous neseritide vs nitroglyrecin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**287**:1531–40.
[31] A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2009 Focused update incorporated into the ACCC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**: e1–90.
[32] Galinier M, Bounhoure JP. Insuffisance cardiaque et dérivés nitrés. *Ann Cardiol Angeiol* 1997;**46**:415–9.
[33] Komajda M, Isnard R, Lechat P. Dérivés nitrés et insuffisance cardiaque. *Arch Mal Cœur* 1992;**85**:29–32.
[34] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;**33**:1787–847.

M. Galinier (galinier.m@chu-toulouse.fr).
Service de cardiologie, Pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU Toulouse-Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Galinier M. Dérivés nitrés. EMC - Cardiologie 2014;9(1):1-8 [Article 11-907-A-10].

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici